

Inmunodeficiencias

INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS pág. 139

JESÚS RUIZ-CONTRERAS

Sección de Lactantes e
Inmunodeficiencias. Hospital
Universitario 12 de Octubre.
Madrid. España.

Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales

Puntos clave

Las inmunodeficiencias primarias constituyen un grupo raro de enfermedades del sistema inmunitario, que requieren un alto índice de sospecha.

Las medidas preventivas frente a infecciones oportunistas son fundamentales para el pronóstico de los niños afectados.

Las inmunodeficiencias primarias deben sospecharse en niños con "demasiadas infecciones" causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales.

El tipo de infecciones sufridas proporciona una valiosa información sobre la rama del sistema inmunitario afectada.

A menudo, es posible acercarse al diagnóstico con pruebas sencillas de laboratorio como el hemograma, el perfil bioquímico general, la cuantificación de inmunoglobulinas y la radiología de tórax.

Hay que valorar cuidadosamente a los pacientes sospechosos de una inmunodeficiencia antes de la administración de vacunas de virus vivos y antes de realizar un transfusión de hemoderivados.

Las inmunodeficiencias primarias (IP) constituyen un grupo raro de enfermedades del sistema inmunitario. Éstas son habitualmente hereditarias, congénitas y de origen genético¹⁻⁶ y su incidencia oscila entre 1/10.000-1/100.000 de los nacidos vivos, exceptuando la deficiencia aislada de la inmunoglobulina A (IgA), que se sitúa entre 1/200-1/1.000. Aunque estos trastornos requieren una atención muy especializada, muchas veces son los pediatras o médicos de familia quienes primero ven a estos niños, con frecuencia en repetidas ocasiones, antes de ser diagnosticados. Un alto índice de sospecha puede salvar la vida del niño, pues conduce al diagnóstico y tratamiento (por ejemplo, con trasplante de progenitores hematopoyéticos) de la enfermedad. Además, permite establecer medidas profilácticas frente a infecciones oportunistas y, lo que no es menos importante, evitar actuaciones como la administración de vacunas de microorganismos vivos o sangre no irradiada, que pueden tener consecuencias desastrosas para el paciente.

Como las inmunodeficiencias primarias son trastornos congénitos, las manifestaciones clínicas se inician, casi siempre, en algún momento de la primera infancia. Sin embargo, no es excepcional que alguna de éstas comience a manifestarse en niños mayores o incluso en adultos⁷, como sucede con la inmunodeficiencia variable común, los déficit aislados de IgA, algunos tipos de enfermedad granulomatosa crónica; algunas formas de agammaglobulinemia de Bruton, con mutaciones en el gen de la *tirosincinasa de Bruton (Btk)*, que no dan lugar a una ausencia total de la proteína y otras más.

Sospecha de inmunodeficiencia primaria

Las IP deben sospecharse en personas que tienen "demasiadas infecciones" causadas por pa-

tógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas (difíciles de erradicar) e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales.

El término "demasiadas infecciones" se presta, sin embargo, a confusión y, la mayoría de las veces, las infecciones no se deben a causas inmunológicas. Los niños con sistema inmunitario normal tienen una media de 6-8 infecciones de vías respiratorias cada año, durante los primeros 10 años de vida y hasta 6 episodios anuales de otitis media aguda y 2 de gastroenteritis en los 2-3 primeros años³. La frecuencia de infecciones de vías respiratorias altas es todavía mayor en los niños preescolares que asisten a guardería o cuando sus hermanos lo hacen, como consecuencia de su falta de experiencia a los agentes virales habituales y a su intensa exposición a éstos.

Además, no todos los niños con infecciones respiratorias recurrentes tienen una IP y es necesario descartar otras enfermedades como asma, fibrosis quística, síndrome de cilio inmóvil, algunos errores innatos del metabolismo y alteraciones anatómicas del sistema respiratorio. Cualquier lactante o niño con una otitis media aguda (OMA) al mes debe ser evaluado desde el punto de vista inmunológico, especialmente si existe supuración frecuente o crónica. El diagnóstico de sinusitis en los niños es más difícil, pero se considera que la existencia de 5 o más episodios anuales en los adolescentes y adultos requiere una evaluación inmunológica⁸.

Las infecciones de las vías respiratorias bajas son una de las manifestaciones clínicas más importantes de los pacientes con IP. Más de 2 neumonías lobares hacen necesario descartar un déficit inmunológico. Sin embargo, con frecuencia, las infecciones pulmonares en pacientes con IP cursan de una manera solapada, como la bronquitis o la tos crónica que conducen a un deterioro pulmonar progresivo. La tomografía computarizada (TC) y los estudios de función pulmonar son una ayuda valiosa para el diagnóstico del daño respiratorio de estos

Lectura rápida



Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo raro de enfermedades del sistema inmunitario, habitualmente hereditarias, congénitas y de origen genético.

Aunque estos trastornos requieren una atención muy especializada, muchas veces son los pediatras o médicos de familia quienes primero ven a estos niños, con frecuencia en repetidas ocasiones, antes de ser diagnosticados.

Las manifestaciones clínicas se inician casi siempre en algún momento de la primera infancia, aunque no es excepcional que alguna de ellas comience a manifestarse en niños mayores.



Tabla 1. Manifestaciones clínicas que obligan a descartar inmunodeficiencias

- Más de 10 episodios de otitis media aguda al año
- Dos o más episodios de neumonía lobar al año
- Dos o más infecciones graves en cualquier tiempo
- Infecciones oportunistas
- Fenómenos autoinmunitarios recurrentes
- Rasgos dismórficos en niños con infecciones recurrentes
- Infecciones posteriores a la inmunización con vacunas de virus vivos
- Historia familiar de inmunodeficiencia o infecciones recurrentes

Tabla 2. Los 10 signos de sospecha de inmunodeficiencia primaria de la Cruz Roja Americana

1. Ocho o más episodios de otitis media aguda en un año
2. Dos o más infecciones graves de senos paranasales en un año
3. Dos o más meses de tratamiento con antibióticos con poca mejoría
4. Dos o más neumonías en un año
5. Falta de ganancia de peso y talla
6. Infecciones recurrentes de piel y tejidos blandos y abscesos de órganos
7. Muguet o candidiasis cutánea persistente después del año de edad
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones
9. Dos o más infecciones graves (sepsis, meningitis, osteomielitis)
10. Historia familiar de inmunodeficiencia

niños cuando la radiografía de tórax es poco demostrativa.

Las infecciones oportunistas son otras de las manifestaciones de los pacientes con IP. En ocasiones, son tan típicas que su presencia permite sospechar una IP concreta, como sucede con las infecciones diseminadas y recurrentes por micobacterias atípicas en el caso de la deficiencia del receptor del interferón gamma (IFN γ)⁹. Lo mismo sucede con las infecciones

por *Aspergillus nidulans* que apuntan hacia la enfermedad granulomatosa crónica, ya que son muy raras en otras situaciones como la neutropenia y los trasplantes de médula ósea^{10,11}.

Por último, también se debería descartar la IP en cualquier persona que haya presentado dos o más infecciones graves que hayan supuesto una amenaza para su vida⁸. Incluso una sola infección grave puede ser suficiente para emprender el cribado de algunas IP como, por ejemplo, la sepsis neumocócica con *Purpura fulminans*, que sugiere estados de asplenia orgánica o funcional^{12,13}, o la ocurrencia de neumomía estafilocócica en un lactante como manifestación inicial de un trastorno de la función fagocítica.

Con objeto de facilitar el diagnóstico de inmunodeficiencias primarias se han propuesto tablas que indican en qué situaciones se debieran descartar estas enfermedades (tablas 1 y 2).

Evaluación inicial del niño con sospecha de inmunodeficiencia primaria

Una vez sospechada la posibilidad de IP, es necesario intentar adscribirla a uno de los grupos en que se han clasificado estos trastornos, según la rama del sistema inmunitario que está afectada: IP celulares o deficiencias de células T, IP humorales o de las células B y deficiencias del sistema inmunitario innato (deficiencias del sistema fagocítico, deficiencias del complemento y deficiencias del sistema NK)^{3-6,9}.

Antes de iniciar la evaluación de laboratorio, la historia personal del paciente, los antecedentes familiares y la exploración física permiten, muchas veces, una aproximación diagnóstica (tabla 3).

La historia clínica detallada es crucial y debe hacer hincapié en algunos puntos como: momento del comienzo de las manifestaciones clínicas, tipo, frecuencia y localización de las infecciones; repercusión de éstas en el estado general del paciente; historia perinatal; manifestaciones gastrointestinales; exantemas persistentes y fenómenos autoinmunitarios^{2,3,8}.

Las deficiencias de anticuerpos se manifiestan a partir de los 4-6 meses de edad, cuando el niño pierde la protección de los anticuerpos maternos transferidos por vía transplacentaria. Por el contrario, en las IP de células T los síntomas comienzan poco después del nacimiento, generalmente como diarrea persistente, retraso de peso y talla e infecciones pulmonares. En un estudio de 117 pacientes con inmunodeficiencia combinada severa, la edad media de la primera

Tabla 3. Fenotipo clínico de las inmunodeficiencias primarias

Tipo de patógeno	Historia y manifestaciones clínicas	Defecto inmunitario	Otros hallazgos y comentarios
Neumococo, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Campylobacter</i> spp., enterovirus, <i>Giardia lamblia</i> .	Infecciones respiratorias recurrentes por bacterias capsuladas, diarrea crónica, meningoencefalitis por enterovirus, artritis. Más raramente, sepsis por <i>P. aeruginosa</i>	Células B	Comienzo a partir de los 4-6 meses en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. La inmunodeficiencia variable común afecta con más frecuencia a niños mayores y adultos jóvenes
<i>P. carinii</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Varicella zoster</i> , <i>Citomegalovirus</i> , virus de Epstein-Barr, Herpes simple 1 y 2, <i>Cryptosporidium</i> , bacilo de Calmette-Guerin	Diarrea y candidiasis oral persistentes, neumonía por <i>P. carinii</i> , infecciones diseminadas	Células T	Comienzo desde pocos meses después del nacimiento. A veces, hay exantemas por enfermedad de injerto contra huésped. Alteraciones de las costillas en el déficit de ADA
<i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>B. cepacia</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.	Neumonías, abscesos cutáneos y de partes blandas, abscesos hepáticos, adenitis supurada, osteomielitis y sepsis	Defectos del sistema fagocítico en la destrucción intracelular (EGC)	Úlceras aftosas recurrentes, síntomas obstructivos de órganos huecos (antro pilórico, vejiga urinaria, esófago), enteritis-colitis granulomatosa, coriorretinitis.
Bacilos gramnegativos, <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp. y <i>Aspergillus</i> spp.	Abscesos de piel, tejidos blandos y pulmón, acompañados de leucocitosis y neutrofilia muy altas	Defectos del sistema fagocítico. Defectos de moléculas de adhesión leucocitarias	Gingivitis y periodontitis. Retraso en la caída del cordón umbilical
Micobacterias atípicas, BCG, <i>Salmonella</i> sp.	Infecciones diseminadas	Defectos del eje IFN γ -interleucina 12	Incapacidad para formar granulomas
Bacterias piógenas	Bacteriemia y sepsis	Defectos de C1q, C1r, C1s, C2, C3 y C4	Síndromes reumatoides y cuadros similares al lupus sistémico
<i>Neisseria</i> spp.	Bacteriemia y sepsis	Defectos de C5, C6, C7, C8 y C9	Característicamente la sepsis por <i>Neisseria</i> ocurre en niños mayores y es menos grave que en personas que la presentan y que no tienen este defecto
Herpesvirus	Infecciones recurrentes y graves	Defectos de NK	

IFN γ : interferón gamma; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; ADA: adenosindesaminasa; BCG: bacilo de Calmette-Guerin; NK: células citolíticas.

Lectura rápida



Sospecha de IP

Las IP deben sospecharse en personas que tienen “demasiadas infecciones” causadas por patógenos normales, infecciones recurrentes o crónicas difíciles de erradicar e infecciones por gérmenes oportunistas o no habituales.

Cualquier lactante o niño con una otitis media aguda (OMA) al mes debe ser evaluado desde el punto de vista inmunológico, especialmente si existe supuración frecuente o crónica.

Más de 2 neumonías lobares hacen necesario descartar un déficit inmunológico.

Las infecciones oportunistas son otras de las manifestaciones de los pacientes con IP.

También se debería descartar IP en cualquier persona que haya presentado dos o más infecciones graves que hayan supuesto una amenaza para su vida.



Lectura rápida



Evaluación inicial

Antes de iniciar la evaluación de laboratorio, la historia personal del paciente, los antecedentes familiares y la exploración física, permiten, muchas veces, una aproximación diagnóstica.

Las deficiencias de anticuerpos se manifiestan a partir de los 4-6 meses de edad, cuando el niño pierde la protección de los anticuerpos maternos transferidos por vía transplacentaria.

En las IP de células T los síntomas comienzan poco después del nacimiento, generalmente, diarrea persistente, retraso de peso y talla e infecciones pulmonares.

Los defectos del sistema fagocítico también se manifiestan poco después del nacimiento.

Las inmunodeficiencias de células B se caracterizan por infecciones respiratorias (otitis media, sinusitis, bronquitis y neumonías) producidas por bacterias capsuladas.



hospitalización, dependiendo del tipo, osciló entre 45-110 días¹⁴. El diagnóstico, sin embargo, no se hace hasta algunos meses más tarde (6,5 meses en una serie de 108 niños con inmunodeficiencia combinada severa)¹⁵. Los defectos del sistema fagocítico también se manifiestan poco después del nacimiento. Sin embargo, todo esto no se puede tomar en sentido estricto. Por ejemplo, la inmunodeficiencia variable común, una enfermedad que cursa con deficiencia profunda de anticuerpos, aparece en cualquier época de la vida y, de hecho, es más frecuente en adultos jóvenes que en niños. Por otra parte, como ya se ha comentado, algunas mutaciones del gen de la *Btk* dan lugar a formas de agammaglobulinemia de Bruton que comienzan a manifestarse en niños mayores o en adultos.

El tipo de infección proporciona una información valiosa sobre qué rama del sistema inmunitario está afectada.

Las inmunodeficiencias de células B se caracterizan por infecciones respiratorias (otitis media, sinusitis, bronquitis y neumonías) producidas por bacterias capsuladas como neumococo, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y algunos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*. Estas infecciones se controlan relativamente bien con antibióticos, pero, por su carácter recurrente, conducen a una destrucción anatómica del pulmón que se manifiesta en forma de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias. Aunque estos pacientes controlan de forma adecuada la mayoría de las infecciones virales, son muy susceptibles a infecciones graves, como meningoencefalitis crónica y un cuadro parecido a la dermatomiositis, por enterovirus, sobre todo echovirus. También tienen un riesgo muy alto de enfermedad parálitica tras la vacunación con vacuna de poliovirus atenuados^{2-5,8}.

Las inmunodeficiencias de células T, puesto que el linfocito B necesita la colaboración del linfocito TCD4+ para ejercer su función, comparten las infecciones por bacterias capsuladas con las inmunodeficiencias de células B. Pero, lo más característico son las infecciones oportunistas desde los primeros meses de vida: *Candida albicans* (candidiasis oral persistente); neumonía por *Pneumocystis carinii*; infecciones graves y persistentes por herpesvirus, adenovirus y virus respiratorio sincitial; diarrea por *Cryptosporidium* spp. e infecciones diseminadas por bacilo de Calmette-Guerin (BCG)^{2-5,8,14}. Estos pacientes no pueden rechazar los injertos, por lo que padecen enfermedad mortal de injerto contra huésped si reciben transfusiones de sangre no irradiada o trasplante de médula ósea que contiene células T¹⁶. Por la misma ra-

zón, no es infrecuente ver en estos pacientes exantemas persistentes desde poco después del nacimiento, como manifestación de enfermedad de injerto contra huésped, por el paso de linfocitos T maternos al niño¹⁴.

En los trastornos del sistema fagocítico^{2,9,10,17} los agentes patógenos varían dependiendo de la naturaleza de la alteración. En la enfermedad granulomatosa crónica, tanto en las formas ligadas al cromosoma X como en las autosómicas recesivas, las infecciones están causadas por microorganismos catalasa positivos: *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp., *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Salmonella* sp., *Nocardia* sp.^{2,9,10,17}. Desde el punto de vista clínico, estas infecciones se manifiestan como neumonías (*Aspergillus* sp., *S. aureus*, *B. cepacia*, *Nocardia* sp.); abscesos subcutáneos, perirrectales o hepáticos (*S. aureus*); abscesos pulmonares o cerebrales (*Aspergillus* sp.; *Staphylococcus aureus*, *Nocardia* sp.); adenitis supurada *Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Candida*, *Klebsiella*); osteomielitis (*Serratia*, *Aspergillus*, *S. aureus*); y sepsis (*Salmonella* sp., *B. cepacia*). Otra manifestación clínica de estos pacientes son los síntomas de obstrucción de órganos huecos como: píloro, vejiga urinaria y esófago como consecuencia de la formación de granulomas.

En la neutropenia cíclica se producen infecciones bacterianas por bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo infecciones por *Clostridium perfringens*, acompañadas de úlceras aftosas, estomatitis, gingivitis y celulitis⁹.

La neutropenia o agranulocitosis congénita se manifiesta con celulitis, abscesos perirrectales, estomatitis, meningitis y sepsis. Los microorganismos causales son cualquier tipo de bacteria, pero son más frecuentes *Staphylococcus aureus*, y *Pseudomonas aeruginosa*⁹.

Los pacientes con deficiencias de moléculas de adhesión leucocitaria tienen infecciones recurrentes de la piel, de tejidos blandos, respiratorias y gastrointestinales, causadas por bacilos gramnegativos, *S. aureus*, *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Como consecuencia de la incapacidad de los neutrófilos para emigrar a los focos de infección, los cuadros citados se acompañan de una leucocitosis y neutrofilia muy altas en sangre periférica. Típicamente, estos pacientes tienen enfermedad periodontal muy llamativa y en la historia se recoge un retraso en la caída del cordón umbilical⁹.

Los defectos en el eje IFN γ -interleucina 12 se manifiestan por un incremento de susceptibilidad a micobacterias y otros patógenos intracelulares. Los rasgos clínicos de estas inmunodeficiencias son infecciones diseminadas por micobacterias atípicas, infección mortal después de la vacunación con BCG e incapacidad para formar granulomas. Los pacientes con déficit

Tabla 4. Inmunodeficiencias primarias asociadas con alteraciones autoinmunitarias

Inmunodeficiencia primaria	Alteraciones inmunitarias asociadas
Hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X	Artritis
Deficiencia selectiva de IgA	LES, artritis reumatoide
Inmunodeficiencia variable común	Anemia, leucopenia, trombopenia, gastritis atrófica
Anomalia de Di George	Púrpura trombocitopénica idiopática
Síndrome de hiper IgM	Neutropenia, colangitis esclerosante
Enfermedad granulomatosa crónica	Enterocolitis granulomatosa
Defectos del complemento	LES, síndromes reumatoides
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Anemia hemolítica, vasculitis, enfermedad renal, artritis

LES: lupus eritematoso sistémico; Ig: inmunoglobulina

del receptor de la interleucina 12 tienen también un aumento de susceptibilidad a infecciones por *Salmonella* spp.

Los déficit de los primeros factores del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4) cursan con infecciones recurrentes por bacterias piógenas y síndromes reumatoides por inmunocomplejos. Las deficiencias de factor D y properdina se manifiestan por infecciones por *Neisseria* sp. Las deficiencias de factores tardíos del complemento (C5, C6, C7, C8, C9) cursan con infecciones recurrentes por *Neisseria* sp. y enfermedades por inmunocomplejos. Por último, la deficiencia del inhibidor de C1 (C1 INH) se asocia a edema angioneurótico.

Se han descrito cuadros de infecciones graves y recurrentes por herpesvirus en personas con deficiencia de células citolíticas.

Es necesario buscar algunos datos concretos en la historia clínica (tabla 3). La existencia de exantemas cutáneos poco después del nacimiento, como ya se ha citado, puede traducir una reacción injerto contra huésped propia de las inmunodeficiencias de células T, mientras que un retraso en la caída del cordón umbilical apunta a una deficiencia de moléculas de adhesión leucocitarias. La hipocalcemia neonatal es una característica de la anomalía de Di George. Un eccema crónico es típico del síndrome de Wiskott-Aldrich. El antecedente de úlceras y aftas bucales se recoge en la neutropenia cíclica y en la enfermedad granulomatosa crónica.

El aparato digestivo casi siempre queda afectado en las IP¹⁸. El antecedente de diarrea persistente o recurrente y la mala absorción aparecen tanto en las IP de células B como de células T. No es infrecuente que en las deficiencias humorales se produzcan episodios de colangitis, como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen, a veces, una enterocolitis inespecífica, parecida a la enfermedad de Crohn, que se manifiesta con vómitos, diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre. Esta alteración se produce en cualquier tramo del intestino y se caracteriza por ulceraciones, obstrucción, infección y abscesos¹⁸.

Las manifestaciones autoinmunitarias son frecuentes en las IP de células B, pero también se encuentran en algunas de células T¹⁹(tabla 4) y es importante inquirir acerca de ellas cuando se recoge la historia clínica del paciente. Hasta un 40% de los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich tienen manifestaciones autoinmunitarias como: anemia hemolítica autoinmune, vasculitis, enfermedad renal, artritis transitoria, artritis crónica, púrpura de Schönlein-Henoch y otras²⁰. Algunos estudios sugieren que en este síndrome existe una relación entre manifestaciones autoinmunitarias y el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas malignas²¹. Más de un 20% de los pacientes con inmunodeficiencia variable común tiene trastornos autoinmunitarios asociados²², entre los que destacan la anemia hemolítica autoinmune, la trombopenia, anemia perniciosa secundaria a gastritis atrófica por anticuerpos antiparietales, etcétera.

La mayor parte de los pacientes con deficiencia selectiva de IgA (< 5 mg/dl) son asintomáticos. Un grupo de ellos, sin embargo, tiene infecciones recurrentes y se ha especulado que puede tener otras deficiencias asociadas de anticuerpos o que son formas que evolucionarán a inmunodeficiencia variable común. Entre un 30-40% de los pacientes con deficiencia sintomática de IgA tienen autoanticuerpos en su suero y un aumento del riesgo de padecer lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y enfermedad celíaca¹⁹.

Lectura rápida



Las inmunodeficiencias de células T comparten las infecciones por bacterias capsuladas con las inmunodeficiencias de células B, pero lo más característico son las infecciones oportunistas desde los primeros meses de vida.

En la enfermedad granulomatosa crónica, tanto en las formas ligadas al cromosoma X como en las autosómicas recesivas, las infecciones están causadas por microorganismos catalasa positivos: *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus* spp., *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Salmonella* sp., *Nocardia* sp.

En la neutropenia cíclica se producen infecciones bacterianas por bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo infecciones por *Clostridium perfringens*, acompañadas de úlceras aftosas, estomatitis, gingivitis y celulitis.

Los pacientes con deficiencias de moléculas de adhesión leucocitaria tienen infecciones recurrentes de la piel, tejidos blandos, respiratorias y gastrointestinales.



Lectura rápida



Los déficit de los factores del complemento cursan con infecciones recurrentes por bacterias piógenas y con síndromes reumatoides por inmunocomplejos.

La hipocalcemia neonatal es una característica de la anomalía de Di George. Un eccema crónico es típico del síndrome de Wiskott-Aldrich.

El aparato digestivo casi siempre queda afectado en las IP. El antecedente de diarrea persistente o recurrente, y la mala absorción aparecen tanto en las IP de células B como de células T.



Tabla 5. Hallazgos sugerentes de inmunodeficiencias primarias (IP) en la exploración física

Hallazgos	Tipo de inmunodeficiencia primaria
Fenotipo	
Hipertelorismo, oblicuidad antimongoloide de la hendidura ocular, orejas de implantación baja, micrognatia, etc.	Anomalía de Di George
Piel	
Exantemas, eccemas	Inmunodeficiencias celulares, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Ommen, síndrome de hiper IgE
Petequias	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Telangiectasias	Ataxia-telangiectasia
Lesiones similares a dermatomiositis	Agammaglobulinemia congénita
Verrugas múltiples o molusco contagioso intenso	IP de células T, síndrome de hiper IgE
Candidiasis cutánea	IP de células T, candidiasis mucocutánea crónica
Pelo	
Albinismo	Síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli
Alopecia	Alteraciones de células T
Uñas	
Infecciones por hongos	Candidiasis mucocutánea crónica
Dientes supernumerarios	Síndrome de hiper IgE
Boca	
Candidiasis	IP de células T, candidiasis mucocutánea crónica
Enfermedad periodontal	Déficit de moléculas de adhesión leucocitarias, EGC, síndrome de Chediak-Higashi
Úlceras y aftas bucales	EGC, neutropenia cíclica, agranulocitosis congénita
Órganos linfáticos	
Ganglios, amígdalas, tejido adenoideo	Atróficos o ausentes en las IP de células B
Ojos	
Conjuntivitis	IP de células B
Albinismo ocular y nistagmo	Síndrome de Chediak-Higashi

EGC: enfermedad granulomatosa crónica.

La historia familiar es de una importancia fundamental para sustentar el diagnóstico y establecer el patrón de herencia con vistas al consejo genético. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta en la mitad de las IP no se encuentran antecedentes familiares. Es necesario indagar sobre la existencia de cosanguinidad y sobre el antecedente de miembros de la familia con cuadros similares al del paciente, familiares

muertos en la infancia, hipersensibilidad, alergia y enfermedades malignas linforreticulares. Con los datos obtenidos, se construye un árbol genealógico. Cuando sólo se encuentran manifestaciones en varones hay que pensar en las IP con herencia ligada al cromosoma X: agammaglobulinemia de Bruton, síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich; enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromoso-

ma X e inmunodeficiencia combinada severa por déficit de la cadena γ común de los receptores de la IL2, IL4, IL7, IL9 e IL15.

En la exploración física también se pueden encontrar datos que orienten hacia el tipo de inmunodeficiencias (tabla 5). Es importante ver el fenotipo general del paciente y su estado de nutrición; examinar el aspecto de la piel (exantemas, vitiligo, Petequias, telangiectasias, verrugas, molusco contagioso); pelo (albinismo, alteraciones tróficas, alopecia); uñas (alteraciones tróficas, infecciones por hongos); dentición (alteraciones en la estructura dental, dientes supernumerarios); ojos (conjuntivitis, albinismo); examen de órganos linfoides (ganglios, amígdalas, hígado y bazo); examen de la boca en busca de candidiasis, úlceras, aftas bucales y

enfermedad periodontal y exploración rectal en busca de abscesos.

Aproximación de laboratorio a las inmunodeficiencias primarias

Aunque el diagnóstico preciso de las IP requiere estudios muy especializados, a menudo es posible acercarse al diagnóstico con pruebas de laboratorio sencillas y rutinarias (tabla 6), como el hemograma, perfiles bioquímicos generales, radiografía de tórax, cuantificación de inmunoglobulinas y otras²³.

Tabla 6. Cribado de laboratorio en las inmunodeficiencias primarias

Prueba de laboratorio	Información que proporciona
Hemograma	Linfopenia (< 4.500 linfocitos mm ³): IP de células T Neutropenia: agranulocitosis congénita, neutropenia cíclica Trombocitopenia y plaquetas pequeñas: síndrome de Wiskott-Aldrich Gránulos gigantes en neutrófilos: síndrome de Chediak-Higashi.
Bioquímica general	Hipouricemia: déficit de nucleótido fosforilasa Hipocalcemia: anomalía de Di George Hipoglobulinemia: hipo o agammaglobulinemias Hipoalbuminemia e hipocolesterolemia: malnutrición
Radiografía de tórax	Bronquiectasias, signos de neumopatía crónica Alteraciones costales y vertebrales: déficit de ADA Alteraciones cardíacas y de grandes vasos: anomalía de Di George Ausencia de tipo: IP de células T
Radiografía lateral de faringe	Ausencia de tejido adenoideo: agammaglobulinemia
Radiografía de senos paranasales	Sinusitis
Cuantificación de inmunoglobulinas	IgG < 100 mg/dl; IgM e IgA ausentes, en niños > 6 meses: agammaglobulinemias congénitas IgG baja pero > 300 mg/dl: hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. Hipogammaglobulinemia en niño mayor o adulto: inmunodeficiencia variable común o algunas formas de agammaglobulinemia de Bruton. IgG e IgA bajas, con IgM normal o alta: síndrome de Hiper-IgM Aumento de IgG, IgA e IgM: IP del sistema fagocítico Aumento de IgE: síndrome de hiper IgE
Isohemaglutininas ABO, respuesta de anticuerpos a antígenos proteicos (tétanos, difteria) o polisacáridos (vacunación frente neumococo y <i>H. influenzae</i> tipo b)	Capacidad de respuesta de anticuerpos específicos

IP: inmunodeficiencia primaria; ADA: adenosindesaminasa.

Lectura rápida



Actitud inicial

Es vital establecer tempranamente la prevención frente a las infecciones, mediante medidas de aislamiento y ambiente estéril, según el tipo de IP y profilaxis antibiótica o antifúngica.

Todas las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes con IP de células T, mientras que en aquellos con agammaglobulinemia está contraindicada la vacuna de poliovirus vivos atenuados.

En los niños con deficiencias del sistema fagocítico únicamente está contraindicada la del BCG.

Si no es posible evitar las transfusiones en las IP de células T, deben realizarse con sangre irradiada, para evitar la enfermedad de injerto contra huésped, que puede ser mortal.



Bibliografía recomendada

Smith S, Sweetser MT, Wilson CB. The immunocompromised host. *Pediatr Rev* 1996;17:435-9.

Un trabajo interesante que permite a los pediatras una aproximación clínica y de laboratorio a las inmunodeficiencias primarias.

Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.

Como el anterior, es un trabajo muy práctico que permite conocer la forma de abordar el estudio de las diferentes inmunodeficiencias primarias.

Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333:431-40.

Excelente y concisa revisión de las inmunodeficiencias primarias que contiene información sobre las manifestaciones clínicas y la alteración genética de éstas.

Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-24.

Otra revisión de las inmunodeficiencias primarias, aunque da preferencia a la información sobre las mutaciones genéticas y los defectos inmunológicos.

Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-13.

Magnífica revisión que abarca todos los aspectos: manifestaciones clínicas, defectos genéticos y las alteraciones a que dan lugar, con excelentes figuras y fotografías en color.

Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123:564-72.

Excelente revisión de las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia severa. Aunque sea del año 1993, sigue siendo valiosa para el conocimiento de esta rara enfermedad.

Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69.

Un trabajo excelente sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad granulomatosa crónica.

Actitud inicial del pediatra frente a las inmunodeficiencias primarias

Una vez que se sospecha la existencia de IP, el pediatra o médico de familia debe evitar actitudes peligrosas para el paciente e instaurar medidas preventivas, que varían dependiendo del tipo de inmunodeficiencia.

Es vital establecer tempranamente la prevención frente a las infecciones mediante medidas de aislamiento y ambiente estéril, según el tipo de IP, y profilaxis antibiótica o antifúngica. En las IP celulares está indicada la profilaxis frente a *P. carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 150 mg/m² de trimetoprim y 750 mg/m² de sulfametoxazol, 3 días o todos los días a la semana. También puede considerarse la profilaxis con itraconazol en este tipo de IP.

En la enfermedad granulomatosa crónica es útil la profilaxis de las infecciones bacterianas mediante trimetoprim-sulfametoxazol²⁴ en las dosis indicadas y la profilaxis de las infecciones por *Aspergillus* spp. mediante itraconazol²⁵.

Todas las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes con IP de células T, mientras que en aquellos con agammaglobulinemia está contraindicada la vacuna de poliovirus vivos atenuados, por la posibilidad de infección diseminada o enfermedad paralítica. Sin embargo, los niños con inmunodeficiencias humorales puras pueden ser vacunados con la vacuna de la varicela. En los niños con deficiencias del sistema fagocítico, únicamente está contraindicada la del BCG²⁶. Es importante proteger a los pacientes con IP de las enfermedades infecciosas que se transmiten mediante vacunación de gripe, varicela, sarampión, rubéola y parotiditis, de todos los familiares susceptibles.

Por último, si el paciente necesitara transfusiones de hemoderivados, es importante seleccionar los donantes. A ser posible, no se deben utilizar donantes que sean familiares y que más tarde pueden ser donantes de médula ósea para el niño, con el fin de evitar sensibilizaciones antigénicas. Si no es posible, evitar las transfusiones en las IP de células T, deben realizarse con sangre irradiada para evitar la enfermedad de injerto contra huésped, que puede ser mortal.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Report of a WHO Scientific Group: primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 1997;109(Suppl 1):1-28.
- Smith S, Sweetser MT, Wilson CB. The immunocompromised host. *Pediatr Rev* 1996;17:435-9.
- Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997;278:1835-41.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333:431-40.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-24.
- Fischer A. Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet* 2001;357:1863-9.
- Sicherer SH, Wilkelstein JA. Primary immunodeficiency diseases in adults. *JAMA* 1998;279:58-61.
- Hostoffer RW. Disorders of host defense. En: Patrick CC, editor. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 3-32.
- Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703-13.
- Johnston RB. Clinical aspects of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol* 2001;8:17-22.
- Segal BH, De Carlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine* 1998;77:345-54.
- Styrt B. Risk of infection and protective strategies for the asplenic patient. *Infect Dis Clin Pract* 1996;5:94-100.
- Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment in patients with absent or dysfunctional spleen. *B Med J* 1996;312:430-4.
- Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, et al. Severe combined immunodeficiency: A retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993;123:564-72.
- Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, Market L, Williams LW, Harville TO, et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997;130:378-87.
- Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert ML, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-69.
- Marx G, Seidman EG. Gastrointestinal manifestations of primary immunodeficiencies. *Curr Op Gastroenterol* 2001;17:551-4.
- Ezioni A. Immune deficiency and autoimmunity [en prensa]. *Autoimmun Rev* 2003.
- Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:446-53.
- Sallah S, Wan JY, Hanrahan LR. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clin Cancer Res* 2001;7:791-4.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
- Noroski LM, Shearer WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical laboratory. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:237-45.
- Margolis DH, Minick DA, Anlling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;162:723-6.
- Gallin JI, Allin DW, Malech HL, Wesley R, Kozioł D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;248:2416-22.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunaciones en situaciones especiales. *Inmunodeficiencias primarias. Manual de Vacunas en Pediatría*. Edición 2001; p. 424-5.